

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1960

T H E S E

N°

132

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Béatrice M O R L O T ,

née le 13 juin 1931 à PARIS.

Présentée et soutenue publiquement le

L'ELECTROPHOREGRAMME DES PROTEINES SERIQUES
DANS LE KALA-AZAR: INTERET DIAGNOSTIQUE ET
CRITERE D'EFFICACITE DU TRAITEMENT.

Président: Professeur G. LAVIER.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : MORLOT

Prénom : Béatrice:

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

MORLOT (Béatrice).-- L'électrophoregramme des protéines sériques dans le Kala-Azar : intérêt diagnostique et critère d'efficacité du traitement. - Paris 1960, 50 p.

Th. Méd. (Et.), Paris, 1960
N°)

2

MORLOT (Béatrice).-- L'électrophoregramme des protéines sériques dans le Kala-Azar : intérêt diagnostique et critère d'efficacité du traitement. - Paris 1960, 50 p.

Th. Méd. (Et.), Paris, 1960
N°)

3

MORLOT (Béatrice).-- L'électrophoregramme des protéines sériques dans le Kala-Azar : intérêt diagnostique et critère d'efficacité du traitement. - Paris 1960, 50 p.

Th. Méd. (Et.), Paris, 1960
N°)

4

MORLOT (Béatrice).-- L'électrophoregramme des protéines sériques dans le Kala-Azar : intérêt diagnostique et critère d'efficacité du traitement. - Paris 1960, 50 p.

Th. Méd. (Et.), Paris, 1960
N°)

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1960

N° _____

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

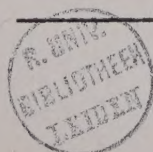
par

Béatrice M O R L O T ,
née le 13 juin 1931 à PARIS.

Présentée et soutenue publiquement le

L'ELECTROPHOREGRAMME DES PROTEINES SERIQUES
DANS LE KALA-AZAR: INTERET DIAGNOSTIQUE ET
CRITERE D'EFFICACITE DU TRAITEMENT.

Président: Professeur G. LAVIER.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E),
CHAMPY (C), DEBRE (R), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R),
HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M),
MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R),
OLIVIER (E), PASTEUR-VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET (C), STROHL (A),
TANON (L).

DOYEN

Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESSEUR

Jean VERNE.

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F)
" " Prof. à titre personnel	ETTORI (J)
" " Prof. à titre personnel	SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Education physique & Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
" " Prof. à titre personnel	BOURLIERE (F)
Cancérologie médicale & sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
	SICARD (A)
	N.
	PATEL (J)
Cliniques chirurgicales Pitié	CORDIER (G)
	GOSSET (J)
Saint-Antoine	MOULONGUET (P)
Salpêtrière	LORTAT-JACOB (J.L)
Tenon	FEVRE (M)
Clinique de chirur. infant.& ortho. (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique chirur.ortho.& réparatrice (Cochin)	GAUDART-D'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirur. cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J)
Clinique de chirur. pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DECOURT (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R)
Clinique maladies cutanées & syphilitiques (St-Louis)	

.../...

Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales & encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
Boucicaut	LENEGRE (J)
Broussais	SOULIE (P)
Cochin	JUSTIN-BESANCON (L)
Cliniques médicales	BROUET (G)
Cochin	BARIETY (M)
Hôtel-Dieu	DREYFUS (G)
Pitié	KOURILSKY (R)
St-Antoine	DEBRAY (C)
Clinique méd. d'hydrologie thérapeut. & climato. (Bichat)	GENNES (L.de)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré & des	
maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques obstétricales	MERGER (R)
Foch (Suresnes)	VARANGOT (J)
Clinique obstétricale & gynécologique (Port-Royal)	RENARD (G)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie & puériculture (St-Vincent-de-Paul)	MARIE (J)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	BERNARD (E)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	NICHAUX (L)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	COSTE (F)
Clinique de rhumatologie méd. & sociale (Cochin)	DECHAUME (M)
Clinique stomatologique (Pitié)	N.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	N.
Clinique urologique (Cochin)	GIROUD (A)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
" Prof. à titre personnel	SEZE (S.de)
Histoire de la médecine & chirurgie (Lariboisière)	VERNE (J)
Histologie	TURPIN (R)
Hygiène & clinique de la 1re enfance (Trousseau)	JOANNON (P)
Hygiène & médecine préventive	DEPARIS (M)
" Prof. à titre personnel	DESOILLE (H)
Médecine du travail	PIEDELIEVRE (R)
Médecine légale	PASQUELLE (R)
Microbiologie (Bactériologie & virologie)	

.../...

Parasitologie	GALLIARD (H)
" Prof. à titre personnel	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
" " Prof. à titre personnel	LAURENCE (G)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F)
Pathologie & thérapeutique générales	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYNIOL (J)
" Prof. à titre personnel	LEVY (Melle J)
Physiologie	BINET (L)
" Prof. à titre personnel	BARGETON (D)
" " "	PARROT (J)
Physiologie & pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Phys ique médicale	DOGNON (A)
" " Prof. à titre personnel	DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale & Chirurgie expérimentale	LEGER (L)
Thérapeutique	CONTE (M)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES
DE CONFERENCES - AGREGES.

Anatomie	CABROL (C)
	COUINAUD (C)
	OLIVIER (G)
	GAUTHIER-VILLARS (Melle P)
	prof. sans chaire
	BUSSER (F)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch)
	ORCEL (L)
	PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
	BARBIER (P)
Bactériologie	CHRISTOL (D)
	TOURNIER (P)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) pr. s. ch.
" "	POLONOSKI (J) m. conf.
Biologie appliquée à l'Education phys.& sports	PLAS (F)
Carcinologie	DENOIX (P)
"	MATHE (G)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B)

Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G)
"	DAUSSET (J)
Histologie	COUJARD (R) pr. S. ch.
Hydrologie	MAROIS (M)
Hygiène	RACADOT (J)
"	CORNET (A)
Maladies infectieuses	BOYER (J) pr. s. ch.
" "	CORRE -HURST (Mme L)
Médecine légale	BASTIN (R)
Médecine du travail	DUPONT (V)
Neurologie	DEROBERT (L) pr. s. ch.
Obstétrique	HADENGUE (A)
Ophtalmologie	FOURNIER (E)
"	GUENIOT (M)
Orthopédie	ALBAHARY (C)
"	LHERMITTE (F)
Oto-rhino-Laryngologie	GRANJON (A)
Parasitologie	HERVET (E)
Pathologie chirurgicale	LE LORIER (G)
	MORIN (P)
	MUSSET (R)
	ROBEY (M)
	THOYER-ROZAT (J)
	BREGEAT (P)
	SARAUX (H)
	JUDET (R)
	RAMADIER (J)
	DEBAIN (J)
	CHABAUD (A)
	BARCAT (J)
	BINET (J.P)
	CAUCHOIX (J)
	CHATELIN (C.L)
	DUBOST (Ch)
	DUBOST (Cl)
	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GERMAIN (A)
	LOYGUE (J)
	MERCADIER
	PERROTIN (J)
	ROBERT (H)
	THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)

.../...

Pathologie expérimentale

CROSNIER (J)
HARTMANN (L)
LOEPPER(J)
MAURICE (J)
RICHET (G)
AUSSANNAIRE (M)
BOUR (H)
BOUVIER (J)
BOUVRAIN (Y)
BRICAIRE (H)
BRISAUD (H)
BROCARD (H)
BUGE (A)

Pathologie médicale

CASTAIGNE (P) m. conf.
CATINAT (J)
CONTAMIN (F)
COURY (C)
FREZAL (J)
HOUSSET (E)
LAROCHÉ(CI)
LESOBRE (R)
MA CREZ (C)
NICK (J)
PEQUIGNOT (H) pr. s. ch.
ROYER (P)
WOLFROM (R)

Pédiatrie-Puériculture

JOSEPH (R)
MANDE (R)
MOZZICONACCI (P)
POLONOVSKI (C)
ROSSIER (A)

Pharmacologie

BOISSIER (J)
LECHAT (P)

Physiologie

DEJOURS (P)

Physique médicale

GOUGEROT (L) m. conf.
pr. s. ch.
KELLERSHOHN

Pneumo phtisiologie

Psychiatrie

Psychiatrie infantile

Rhumatologie

KREIS (B)
PICHOT (P)
DUCHE (D)
DELBARRE (F)

.../...

	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
	LEVY (Mlle J) p.s.ch.
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)
	PARROT (J) pr.s.ch.
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)pr.s.ch.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	CERNEA (P)
Stomatologie	CHAPUT (MmeA) m.c.agr.
	GRELLET (M)
	CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	ABOULKER (P)
	AMELINE (A)
	HUGUIER (J)
	LEGER (L)
Clinique chirurgicale	OLIVIER (C)
	PADOVANI (P)
	POILLEUX (F)
	ROUX (M)
	VERNE (J-M)
	HAGUENAU (J)p.s.ch.
	BOUDIN (G)
	CONTE (M)
	DOMART (A)
Clinique médicale	MILLIEZ (P)
	PERRAULT (M)
	RAMBERT (P)
	THIEFFRY (S)
	TURIAF (J)

Clinique neuro-rhumatologique.....	SEZE (S.de)
	GRASSET (J)
	LEPAGE (F)
Clinique obstétricale	MAYER (M)
	MERGER (R)
	RAVINA (J)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P)
	OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES .

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) Pr.à t.per.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté ..	M.LENA (J)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H)
	Mlle CHAINTREUIL (G)
	Mlle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A)
Conservateurs	Mlle DUMAITRE (P)
	Mlle GOICHON (A-M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J)
	Mlle LAURENT (H)
	Mlle LENOIR (G)
	Mlle QUILVREUX (E)

Par délibération du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MARI

AUX MIENS

A MES AMIS.

A Monsieur le Professeur G. LAVIER

Professeur de Pathologie Exotique
à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
En témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur LE BOZEC ,

Médecin des Hôpitaux,
Chef de Service du Centre Hospitalier
de Constantine.

Qui a bien voulu nous confier le sujet
de cette thèse, orienter et guider notre
tâche.

Avec nos respectueux remerciements.

A Madame CHABANNES

Pharmacien-Chef du Laboratoire du
Centre Hospitalier de Constantine.

A Monsieur le Médecin-Commandant ISSERT

A Monsieur le Médecin-Commandant BERTEIN

A Monsieur le Médecin-Commandant MIRAL

A Monsieur le Médecin-Commandant GAUBERT

A Monsieur le Médecin-Capitaine PICARD

Qui ont bien voulu nous réserver
un excellent accueil dans leurs services.

I N T R O D U C T I O N

Le but de notre travail est d'insister, à propos de cinq cas récents de Kala-Azar, sur l'intérêt de l'électrophorèse pour le diagnostic de la Leishmaniose viscérale d'une part et pour l'évolution de la parasitose traitée d'autre part.

Nous nous proposons aussi de rappeler à cette occasion la spécificité du traitement par le Glucantime qui dans certains cas, traitement d'épreuve, peut être un véritable test diagnostique.

Nous noterons d'abord brièvement certaines données étiologiques, cliniques, biologiques du Kala-Azar. Puis après quelques notions générales sur le protéinogramme nous insisterons sur l'intérêt de l'électrophorèse dans le Kala-Azar, intérêt diagnostique, intérêt pronostique et critère de surveillance au cours du traitement.

Enfin, ayant mentionné les principales caractéristiques du Glucantime, la conduite du traitement et les complications possibles, nous envisagerons la spécificité de cette thérapeutique et son intérêt diagnostique.

CHAPITRE 1.

RAPPEL DE NOTIONS GENERALES SUR LE KALA-AZAR.

- I - Etiologie - Epidémiologie.
- II - Etude clinique.
- III - Examens de laboratoire.

CHAPITRE II.

L'ELECTROPHORESE DANS LE KALA-AZAR.

- I - Généralités.
- II - Intérêt diagnostique de l'électrophorèse :
 - a) le protéinogramme du Kala-Azar.
 - b) diagnostic étiologique des hypergamma-globulinémies.
 - c) valeur diagnostique de l'hypergamma-globulinémie en fonction des signes cliniques et des notions endémiques.
- III - L'électrophorèse: critère biologique d'évolution de la maladie - Images de guérison.
- IV - Electrophorégrammes: tableau numérique.

CHAPITRE III.

LE 2168 RP.

- I - Généralités - Historique.
 - II - Conduite du traitement.
 - a) mode d'administration.
 - b) posologie.
 - c) modalité de traitement.
 - III - Complications.
-

CHAPITRE 1.

RAPPEL DE NOTIONS GENERALES SUR LE KALA-AZAR.

La Leishmaniose viscérale est une maladie parasitaire, endémique, rarement épidémique, caractérisée par :

- trois signes cliniques majeurs: l'anémie, la fièvre, la splénomégalie;
- un bilan humoral et particulièrement un protéinogramme sérique remarquables;
- un agent pathogène bien défini: Leishmania Donovanii;
- sa curabilité.

1. - Etiologie - Epidémiologie.

Le Kala-AZar sévit surtout aux Indes et en Chine Orientale mais il est également fréquent sur tout le pourtour du bassin méditerranéen.

Les cinq cas que nous relatons sont originaires du Constantinois et concernent trois adultes, respectivement âgés de vingt, vingt-sept et trente-et-un ans; une adolescente de quinze ans et un enfant de huit ans.

L'agent pathogène de la maladie est un protozoaire, genre leishmania, de la famille des trypanosomidés.

Le réservoir de virus en Afrique du Nord est essentiellement le chien.

L'hôte intermédiaire, agent vecteur actuellement démontré est le phlébotome, diptère de l'ordre des Nématocères. D'autres modes de transmission ont été discutés: ectoparasites du chien, lait de chèvre, transmission directe.

II. - Etude clinique.

Nous envisagerons plus spécialement dans cette étude clinique sommaire, la forme de parasitose viscérale de l'adulte, n'ayant pas nous même observé de Kala-Azar du nourrisson ou du jeune enfant.

L'incubation variable, difficile à préciser dans chaque cas particulier, oscille de quelques semaines à quelques mois.

Le début de la maladie est caractérisé par une fièvre, isolée, irrégulière, pseudopallustre à laquelle vont s'ajouter, dans un délai de quelques mois ou quelques semaines, les deux autres signes majeurs de la maladie: anémie et splénomégalie. L'hépatomégalie, les adénomégalies, les manifestations cutanées polymorphes, sont des signes associés fréquents.

L'évolution sans traitement est lente et chronique, interrompue par des poussées aiguës fébriles, des complications dont les plus importantes sont: l'anémie grave, les hémorragies par trouble de la crase sanguine, les surinfections pulmonaires, cutanées; la mort survenant dans un tableau de cachexie avec anémie et hépatosplénomégalie, ascite, oedèmes, au terme d'une évolution qui aura duré deux à trois ans.

III. - Examens de laboratoire.

a) Examen du sang:

Anémie, atteignant 1.650.000 dans une de nos observations, 3.100.000, 3.000.000, 1.800.000 et 2.900.000 dans les quatre autres cas.

Réticulocytose.

Leucopénie: 1.250 dans le cas précité, 4.000, 2.400, 1.800 et 1.200 sont les chiffres que nous avons relevés.

Une granulopénie est de règle: modérée dans un cas (IV) 64 %, plus accusée dans les autres, 25 %, 40 %, 28 %, 44 %.

Vitesse de sédimentation des hématies: toujours accélérée, 123/130, 147/152, 85/115, 70/111, 25/50.

b) Ponction de moelle osseuse.

Elle permet quelque fois la mise en évidence de Leishmanies, les médullogrammes répétés chez trois de nos malades sont cependant restés négatifs. Ponctions de rate et de ganglion, frottis de la peau et de la muqueuse nasale peuvent également mettre en évidence le parasite, ces différents examens n'ont pas été pratiqués chez nos malades.

c) Bilan humoral.

La formol-leucogélification, réaction non spécifique, présente une valeur diagnostique sur le plan pratique. Gélification obtenue en 45 secondes dans le cas I, 11 secondes dans le cas II, réaction positive dans les cas III et IV et négative dans l'observation V, parasitose confirmée par médullogramme.

Les réactions de Mac Lagan et Hanger ont la même signification: 54 (I), 75 (II), 35 (III) degrés Vernes, 140 UM (V); Hanger +++ dans tous les cas.

L'électrophorégramme des fractions protidiques du sérum: hyperprotidémie, 121, 120, 100 et 92 grammes/1000.

Inversion du rapport sérine/globuline, la fraction albuminique est toujours abaissée, la fraction globulinique toujours élevée, 0,047, 0,56, 0,71, 0,32, 0,58.

Hypergammaglobulinémie quasi spécifique. Nous reviendrons sur son intérêt plus longuement dans le deuxième chapitre de notre étude, qui lui est consacré.

Chiffres des gammaglobulines, 90,6 %, 50,72 %, 71,3 %, 46,5 % et 39,5 %.

ooOoo

CHAPITRE II.

L'ELECTROPHORESE DANS LE KALA-AZAR.

1. - Généralités.

L'électrophorèse ou transport de particules dans un champ électrique, appliquée à la séparation des différentes protéines du plasma, a permis de dresser un tableau des normes physiologiques de ces protides ainsi que leur variation sous l'influence des maladies. Cet examen présente un intérêt fondamental pour le diagnostic et le traitement du Kala-Azar.

Il existe deux méthodes d'examen électrophorétique, l'électrophorèse du type Tisélius et l'électrophorèse sur papier, ce dernier procédé, plus courant, est celui qui fût utilisé dans nos observations.

Les fractions protéiques du plasma, les mieux connues en clinique, sont ainsi désignées et exprimées(*):

Albumine	55 - 60 %
alpha 1 :	2 - 5 %
alpha 2 :	6 - 10 %
Globulines	
bêta :	9 - 12 %
gamma :	16 - 22 %. 13% (Enselme et Tigaud)

ou encore exprimées en grammes pour 1.000 ml. de sérum sanguin, d'après les déterminations de Enselman et Dreyfus :

(*) Chiffres normaux chez l'adulte de race blanche.

protides totaux	:	75,0 grammes.
albumine	:	48,0 grammes.
globulines	:	26,99 grammes.
alpha 1	:	4,50
alpha 2	:	6,37
bêta	:	9,00
gamma	:	7,12

II.- Intérêt diagnostique de l'électrophorèse.

Benhamou et Polonovski expriment cette opinion: "La formule protéique est devenue pour le clinicien aussi importante que celle de la courbe de température."

Plus que pour toute autre affection, cette remarque se justifie en ce qui concerne la leishmaniose viscérale: l'électrophorégramme y est des plus caractéristique.

Les parasites, en effet, ne sont pas toujours retrouvés chez les malades et ceci même lors de recherches répétées et minutieuses. Ainsi nous avons retrouvé dans la littérature la relation de plusieurs cas où les auteurs insistent sur la difficulté de la mise en évidence des Leishmanies.

En ce qui concerne nos observations ces recherches n'ont pu être approfondies en raison des conditions matérielles où nous nous trouvions et faute d'un laboratoire exercé à la parasitologie.

Dans ces cas particuliers, le protéinogramme constitue un appoint diagnostique de tout premier plan d'autant plus important qu'une formol-leucogélification positive n'est pas absolue (Observation V).

a) Le protéinogramme du Kala-Azar.

La courbe électrophorétique du Kala-Azar est caractéristique (cf. figures n° 1, 4, 7, 9, 11)

Une hypergammaglobulinémie existe dans tous les cas. C'est précisément cette élévation des gamma globulines qui caractérise et permet le diagnostic de leishmaniose viscérale. Nous avons noté cette élévation des gamma globulines dans toutes nos observations.

Observation I	:	gamma globulines	=	90,6 %
Observation II	:	- -	=	50,72 %
Observation III	:	- -	=	71,3 %
Observation IV	:	- -	=	51,9 %
Observation V	:	- -	=	39,5 %

L'albumine est modérément diminuée en général, nous relevons cependant le chiffre extrême de 4,52 % (Obs. I).

Il existe une hyperprotéïnémie: dans nos cinq cas elle oscille entre 121 et 100 grammes.

Les fractions alpha et bêta ne sont pas modifiées.

Le rapport sérine/globuline est inversé: 0,047 à 0,56, dans nos observations.

b) Diagnostic étiologique des hypergammaglobulinémies.

"Une augmentation des globulines gamma est une indication en faveur d'une infection ou d'une hypertrophie compensatrice mais anormale du système réticulo-endothélial" conclue J. Enselman. Ainsi s'explique le nombre d'affections au cours desquelles existe une hypergammaglobulinémie. Mais en dehors des quelques syndrômes pathologiques que nous mentionnerons

et qui, en raison uniquement de leur électrophorégramme, posent un diagnostic différentiel avec le Kala-Azar, les augmentations faibles ou moyennes de gamma globulines ne posent en pratique clinique aucun problème diagnostique avec la Leishmaniose viscérale.

L'hypergammaglobulinémie du Kala-Azar, si caractéristique par le taux considérable qu'elle atteint, n'est comparable qu'à celle observée au cours des myélomes multiples, des endocardites infectieuses abactériémiques, de certaines cirrhoses hépatiques graves, de la maladie de Liebmann Sachs, de la péri-artérite noueuse.

c) Valeur diagnostique de l'hypergammaglobulinémie,
en fonction des signes cliniques et des notions endémiques.

Nous voyons que contrairement aux diagrammes électrophorétiques des maladies infectieuses dont les modifications ne sont pas spécifiques, l'électrophorégramme du Kala-Azar a une valeur diagnostique propre.

Pour Cooper, Rein et Beard, l'hypergammaglobulinémie est plus constante et a plus de valeur diagnostique que la réaction de formol-leucogélification. Cette réaction est positive dans quatre de nos observations et négative dans la cinquième, parasitose confirmée par médullogramme.

Ainsi en présence d'un tableau clinique comprenant une fièvre "folle", une hépatosplénomégalie, une anémie et malgré des recherches de parasite négatives, l'hypergammaglobulinémie constitue un signe en faveur de la Leishmaniose viscérale; les quelques diagnostics différentiels précités étant rapidement et facilement exclus.

Notons enfin, dans les cas qui nous intéressent, l'apport complémentaire que constitue la répartition géographique des cas observés.

III.- L'électrophorèse: critère biologique d'évolution.

Après avoir insisté sur l'intérêt diagnostique majeur du protéinogramme, retenons le rôle de cet examen complémentaire dans l'évolution de la maladie.

Critère d'efficacité du traitement puis critère de guérison après le retour à la normale du tracé électrophorétique sérique.

Benhamou et ses collaborateurs montrent le bénéfice que l'on peut tirer de l'électrophorèse, tant pour le diagnostic des rechutes que pour la conduite du traitement. "La réapparition des accidents de l'électrophorégramme est le test le plus sensible et le plus précieux de la persistance ou de l'aggravation de l'infestation". De même une courbe électrophorétique devenue normale est un critère de guérison.

Observation 1 : évolution normale et favorable de la maladie, signée biologiquement par une dégression continue des gamma globulines 90,60 % - 74,66 % - 41,58 % - 13,28 %.

Observation IV: remontée des gamma globulines en cours d'évolution parallèle à une rechute clinique, intolérance au traitement, 46,5 % - 51,9 % - 19,5 %.

Dates	Protides totaux g./l	Alb. %		GLobulines %			A/G
<u>OBS. 1</u>							
20. 8.55	105	4,52	1,5	1,5	1,88	90,60	0,047
3. 9.55	121	15,74	0,62	2,24	6,74	74,66	0,186
14.11.55	76	42,66	2,45	4,17	9,14	41,58	0,744
14. 3.59	86,5	71	3,96	5,39	6,37	13,28	2,4
<u>OBS.II</u>							
25. 1.57	78,5	36,25	3,62	4,34	5,07	50,72	0,568
11. 5.57	120	44,92	1,44	2,53	3,26	47,85	0,815
10. 6.57	95	46,83	1,98	4,77	5,16	41,26	0,880
29. 7.57	97	57,82	2,36	4,75	5,21	29,85	1,37
<u>OBS.III</u>							
12. 6.57						71,3	
20. 7.57	110	41,7	2,8	8,4	12,5	34,6	0,715
16. 6.57		52,7	3,4	10	9,7	24,2	1,11
<u>OBS.IV</u>							
24. 2.58		24,8	5,8	11,8	11,1	46,5	0,32
11. 3.58	100	25,8	4,3	7,7	10,3	51,9	0,8
3. 5.58						19,5	
<u>OBS. V</u>							
25. 6.59	76	47,9	2,1	1,8	8,7	39,5	0,9
28. 7.59	76	49	2	5,7	9,8	33,5	0,96
3. 8.59	78	52,7	3,8	7,6	10,2	25,7	1,1
12. 8.59	90	67,48	2,21	4,45	6,65	19,21	2

CHAPITRE III.

LE 2168 RP.

1.- Généralités - Historique.

L'antimoniote de N - méthylglucamine, 2168 RP, spécialisé sous le nom de GLUCANTIME*, est un dérivé de l'antimoine pentavalent.

Expérimenté en clinique humaine en 1945, il remplace les antimonies pentavalents utilisés jusqu'alors (Stibényl, Néostibosane, Uréastibamine, Néostain, Pentastib). Tous ces composés stibiés pentavalents sont imparfaitement actifs sur certaines Leishmanioses viscérales, et surtout ils ne sont pas dénués de toxicité et sont à l'origine d'incidents ou d'accidents obligeant à interrompre le traitement. Ces accidents sont dus à la toxicité du produit ou à l'intolérance du malade. Enfin ces produits sont cause d'échec par "stibio résistance".

Le Glucantime dont la toxicité est de beaucoup inférieure à celle des antimonies précédemment utilisés, évite ces accidents. Le Glucantime comme l'a dit Didier "a résolu le problème de la stibiothérapie à cause de la différence entre son action et sa toxicité".

(*) Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements aux Laboratoires SPECIA, qui ont contribué pour une large part à la constitution de la bibliographie de cette étude.

Le produit se présente en solution aqueuse, neutre et stable, à 30 %, conditionné en ampoule de 5 cc. renfermant 1,50 g. d'antimoniote de N - méthylglucamine, soit 0,425 g. d'antimoine.

Les premiers essais thérapeutiques datent d'octobre 1945, effectués simultanément par Sohier, Pellerat et Girard à Lyon, Durand et Didier à Tunis et Sarrouy à Alger. Dès novembre 1947 les auteurs sont unanimes et Didier conclue ! "Nous possédons dans le 2168 RP une arme extrêmement maniable, puissante et sûre... Par l'avènement du 2168 RP, la thérapeutique du Kala-Azar, réalisant un progrès considérable a fait l'acquisition d'une "médication héroïque".

II. Conduite du traitement.

a) Mode d'administration.

La voie intramusculaire profonde est utilisée dans tous les cas. Pas de contre-indication particulière à l'institution du traitement.

b) Posologie.

Les auteurs Ardaillou, Najean, Benhamou, Durand, Benmussa, Caruana, Sarrouy, s'accordent sur la posologie à employer. Chez l'adulte, la dose quotidienne active est de 0,10 gramme par kilo de poids. La dose totale administrée en une cure étant de 1 gramme à 1,50 gramme par kilo de poids. Chez l'enfant dose de 0,10 à 0,15 gramme par kilo de poids.

Germain et Marty relatent une guérison avec de très faibles doses de produit: 0,03 puis 0,025 gramme par kilo de poids et par jour pendant deux cures de quinze jours.

c) Modalités de traitement.

Quelques variantes selon les auteurs, les uns partisans de la cure unique, les autres plus nombreux préconisant les cures multiples.

La cure unique est conseillée par Sarrouy, Combe, elle consiste en une injection quotidienne pendant 10 à 15 jours, en commençant par des doses faibles. Il est en effet recommandé de tâter la stibiotolérance du malade par une ou deux injections préalables à dose réduite.

Les cures multiples ont pour défenseurs Grosnier, Boix et Barrios, Benhamou, en général, institution de deux séries de 12 à 15 injections séparées par un repos variable de 15 à 21 jours. C'est le mode de traitement adopté dans nos observations.

Les cures associées à la Lomidine. Il s'agit là d'un traitement intercalaire par la Lomidine entre deux cures de Glucantime. Le repos de la "cure multiple" précitée est remplacé par une cure de Diamidine.. Ce mode de traitement a pour partisans : Giraud, Bernard et Guerrini, Pelissier. Nous mentionnons ce mode de traitement car un de nos malades (Obs. V) a subi cette thérapeutique. Nous remarquerons que cette association n'enlève rien à l'action primordiale du Glucantime: courbe thermique, état général et tests biologiques (numération globulaire, formule sanguine, électrophorèse) notaient déjà, lors de l'institution de la cure de Lomidine, le succès du Glucantime.

La Lomidine, sulfonate de 4 - 4 diamidino - diphénoxyptane, présente en outre un intérêt dans les rares cas de contre-indication du Glucantime ou de stibio - intolérance ou résistance.

III.- Complications.

Les accidents de la thérapeutique par le Glucantime sont rares, mais existent et retiennent plus particulièrement notre attention en raison du cas de stibio-intoxication que nous avons observé.

L'école d'Alger note les dangers possibles à utiliser le Glucantime dans les cas de tuberculose pulmonaire grave associée ou de déficience viscérale extrême.

- Accidents locaux. Ils sont dus à la fréquence des injections et à leur volume; Giraud et Bernard signalent des abcès et une paralysie sciatique.

- Accidents de stibio-intolérance et stibio-intoxication, les premiers, en général, précoces, les seconds plus tardifs. Ils se manifestent de différentes manières :

recrudescence fébrile;

diarrhée;

phénomènes pulmonaires à type congestif relatés par Giraud et Bernard;

épistaxis, syndrômes hémorragiques décrits par Croizat et Revol;

Benhamou et Destaing, en 1948, observent un oedème aigu du poumon à la troisième injection (3 cc.) chez un enfant de vingt-deux mois;

Benhamou, en 1947, signale une érythrodermie sévère à la troisième injection, qui oblige à l'arrêt du traitement;

Jambon, Bertrand et Izarn assistent à un mal comitial apparaissant au neuvième jour, la dose quotidienne étant de 0,10 gramme par kilo de poids.

Nous avons nous même observé chez notre malade (obs. IV) une intoxication médicamenteuse manifestée par une né-

phrite anurique aigüe qui a exigé l'arrêt du traitement spécifique et l'institution de transfusions, perfusions glucosées et hormonothérapie surrénale.

IV.- Cinq observations: le traitement.

a) Modalité des traitements.

- dose utile atteinte progressivement.
- 0,09 à 0,10 gramme par kilo de poids et par jour.
- toujours une cure de consolidation; deux cures dans l'observation II; une cure intercalaire de Lomidine dans l'observation V.

b) Détail des traitements.

OBSERVATION 1. Poids du malade 16,500 kilos.
0,09 gramme par kilo de poids et par jour.
13,50 grammes pour la cure de 10 jours; soit
0,80 gramme par kilo de poids.
Repos de 23 jours.
Cure de consolidation: 0,9 gramme par kilo de poids en 10 jours.

OBSERVATION II. Poids: 31,5 kilos.
0,095 gramme par kilo de poids et par jour.
33 grammes pour la cure de 12 jours; soit
1 gramme par kilo de poids.
Repos 23 jours.
Cure de consolidation: 0,85 gramme par kilo de poids en 10 jours.

OBSERVATION III. Poids 50 kilos.

0,1 gramme par kilo de poids et par jour.

68 grammes pour la cure de 15 jours; soit 1,36 gramme par kilo de poids.

Repos 10 jours. Poids 56 kilos

cure de consolidation : 1,3 gramme par kilo de poids en 15 jours.

Repos 17 jours, puis deuxième cure de consolidation: 1,3 gramme par kilo de poids en 15 jours.

OBSERVATION IV. Poids: 50 kilos.

0,10 gramme par kilo et par jour.

83,25 grammes pour la cure de 18 jours; soit 1,66 gramme par kilo de poids.

Repos de 10 jours.

Cure de consolidation: 0,10 gramme par kilo de poids et par jour, cure interrompue au 7e jour pour stibio-intolérance.

OBSERVATION V. Poids: 60 kilos.

0,10 gramme par kilo et par jour.

62 grammes pour la cure de 15 jours; soit 1,03 gramme par kilo de poids.

Repos 21 jours, c'est-à-dire, cure intercalaire de Lomidine à raison de 60 milligrammes tous les deux jours, soit: dix injections.

Cure de consolidation: poids 68,5 kilos, 1,03 gramme par kilo de poids en 17 jours.

C) Résultats.

L'évolution clinique favorable est immédiate :

- chute thermique dans un délai variant de vingt-quatre heures à quatre jours.

- amélioration de l'état général, prise de poids rapide; l'appétit revient, l'asthénie disparaît.

- régression de l'hépatosplénomégalie, cette régression un peu plus lente est sensible cependant et s'amorce dès les premiers jours du traitement, elle est définitive en un à trois mois.

- l'évolution biologique suit l'évolution clinique en vingt jours à trois mois: restauration de l'érythromyélopoïèse, retour à un taux normal des gamma globulines sériques.

Le Glucantime semble donc bien être le traitement spécifique de cette parasitose, les guérisons étant constantes.

Il prend dans certains cas un intérêt diagnostique. En effet, lorsque la clinique oriente vers le diagnostic de Leishmaniose viscérale, si les recherches biologiques sont hésitantes et, en particulier, la recherche du parasite négative, en l'absence d'électrophorèse, dont nous venons de montrer l'importance, le traitement d'épreuve permet d'apporter la certitude et de confirmer le diagnostic en entraînant une guérison spectaculaire.

Ceci est bien mis en évidence par nos cas et nous rappellerons à ce propos plusieurs observations insistant sur l'utilité du traitement d'épreuve :

Observation de M. Jeune ; traitement d'épreuve institué malgré l'absence de Leishmania dans le myélogramme, l'efficacité remarquable et rapide du traitement démontra le diagnostic de Kala-Azar, confirmé ensuite par la découverte de rares parasites à un examen ultérieur.

Observation de Croizat, Revol, Creyssel, Morel; un cas de Kala-Azar évoqué sur l'habitat du malade et une formol-leucogélification positive, est confirmé par le traitement spécifique puis par la découverte de Leishmanies dans la moelle sternale.

Martinon et surtout R. D'Eshougues insistent sur l'argument thérapeutique joint aux arguments cliniques, biologiques, étiologiques et à défaut d'argument parasitologique, pour affirmer le Kala-Azar.

"Nous n'hésiterons pas (Benhamou, Destaing), chez un malade présentant une courbe fébrile anarchique avec leucopénie et granulopénie et un tel électrophorégramme, à pratiquer un traitement antimonial d'épreuve".

Olnitz-Olmer-Benhamou, Giraud et Gaubert Olmer, Montagnier et Mingardon - Mauric, Merab, El-Khazen, Khalil, Honain et Letyf relatent des observations comparables: "Il convient de tenter systématiquement l'épreuve du traitement stibié, chaque fois que la clinique impose le diagnostic de Kala-Azar qui ne fait pas sa preuve parasitologique".

CONCLUSION.

L'étude de cinq observations récentes de Kala-Azar confirme, à nouveau, l'intérêt de l'électrophorèse et du traitement par le Glucantime dans cette parasitose.

L'électrophorèse a un intérêt majeur pour le diagnostic du Kala-Azar, intérêt particulièrement grand dans les cas où le parasite ne peut être mis en évidence.

Elle constitue un test de surveillance thérapeutique et un véritable critère biologique de guérison, au cours du traitement par le Glucantime.

Le Glucantime reste le traitement spécifique du Kala-Azar et constitue un appoint diagnostique supplémentaire, complément de l'électrophorèse.

Réalisant un véritable traitement d'épreuve, c'est un test diagnostique dans les cas où n'existe aucun élément de certitude biologique.

OBSERVATION 1.

R... Ahcène, garçon de sept ans, né à Ain Smara, habitant Constantine, est adressé dans le service le 2 juillet 1955 pour hépatosplénomégalie fébrile.

L'enfant est amaigri (poids 15,500 kilos), subictérique et pâle, abattu lors des poussées fébriles qui oscillent quotidiennement entre 36°,8 - 39°,6.

L'abdomen est distendu par une volumineuse hépatosplénomégalie: le foie déborde le rebord costal de quatre travers de doigt, la rate atteint l'ombilic. Il existe une lame d'ascite.

Quelques ronchus aux deux bases pulmonaires, un coeur normal, ni adénopathie, ni oedème.

Pas d'antécédent pathologique notable.

Pendant un mois les différents examens pratiqués n'orientent pas positivement le diagnostic: la formule sanguine

est normale, les recherches d'hématozoaires sont négatives, hémocultures et sérodiagnostics répétés restent muets. On note simplement une vitesse de sédimentation des hématies très accélérée, 123/130 et des signes d'altération hépatique: Mac Lagan 54° Vernes et taux de prothrombine à 50 %.

Les traitements antipaludéen d'une part, et antibiotique d'autre part sont cependant tentés, sans succès.

En août, l'état du malade est inchangé, la température oscille tous les jours entre 36°,4 et 39°, atteignant 40°, mais le tableau biologique se précise :

- Numération globulaire :

Globules rouges 3.100.000 par millimètre cube.

Globules blancs 4.000 - -

Polynucléaires 25 %

Lymphocytes 72 %

Monocytes 3 %

- Formol-leucogélification positive en 45 secondes.

- Electrophorèse: pic caractéristique des gammaglobulines qui atteignent 90,60 % (figure n° 1).

Ces trois éléments joints au tableau clinique et malgré les recherches de Leishmanies négatives, autorisent à poser le diagnostic de Kala-Azar.

Le traitement spécifique institué et la guérison complète de l'enfant confirment encore le diagnostic.

Le 12 août, est instituée la première cure de Glucantime: 0,75 gramme pendant 2 jours, puis 1,5 gramme pendant 8 jours; 1ère cure de 13,50 grammes.

Au troisième jour du traitement, la température est définitivement stabilisée et normale. L'hépatomégalie régresse - trois travers de doigt le 22 août - la splénomégalie est inchangée; l'enfant prend deux kilogrammes en 12 jours.

En septembre, l'électrophorèse signe l'évolution favorable de la maladie: gamma globulines à 74,66 %.

Le 15 est instituée la cure de consolidation au Glucantime: 1,5 gramme pendant 10 jours;
2ème cure de 15 grammes.

En octobre, l'apyrexie demeure totale, l'enfant pèse 19,600 kilos contre 16 à son entrée, l'hépatomégalie régresse et la rate est à trois travers de doigt de l'ombilic.

En novembre, la rate et le foie débordent chacun le rebord costal de deux travers de doigt, les gamma globulines décroissent régulièrement: 41,58 % le 14 novembre (figure n° 2). Le malade rentre chez lui.

Nous avons revu, en février 1959, un garçon de 10 ans et demi, en parfaite santé, sans aucune séquelle clinique ou biologique de la parasitose, pas d'hépatosplénomégalie, bilan humoral et sanguin normal:

gamma globulines à 13,28 %. (Figure n° 3).

numération globulaire: globules rouges 3.850.000

globules blancs 5.000,

dont 60 % polynucléaires, 35 % lymphocytes, 4 % monocytes.

vitesse de sédimentation des hématies = 8/15.

OBSERVATION II.

K... Houria, jeune fille de 15 ans, originaire de Chateaudun du Rummel (Constantinois), est hospitalisée le 8 janvier 1957, pour syndrome fébrile et splénomégalie.

L'état général est très médiocre: poids 31,500 kilos, malade pâle, anoréxique et asthénique. On constate des épistaxis et des gingivorragies, la température est irrégulière, anarchique et varie de 37° à 39°. La malade signale une aménorrhée depuis quelques mois; on note un retard du développement ~~statural~~ et plus particulièrement un hypodéveloppement des seins et de la pilosité axillaire et pubienne.

La splénomégalie est remarquable atteignant la crête iliaque gauche, le foie déborde le rebord costal de trois travers de doigt.

Coeur et poumons sont normaux, il n'existe pas d'adénomégalie.

Antécédents morbides: cataracte bilatérale.

La numération globulaire et la formule leucocytaire révèlent une anémie à 1.650.000 globules rouges, une leucopénie à 1.250 globules blancs et une neutropénie à 40 %.

Les tests hépatiques sont perturbés: Mac Lagan 75° Vernes, Hanger +++, taux de prothrombine 75 %.

La vitesse de sédimentation des hématies est accélérée : 147/152.

Les recherches d'hématozoaires, les recherches bactériologiques, hémocultures et sérodiagnostics, sont négatifs.

La cuti réaction à la tuberculine est négative.

Les différents traitements institués, antipalustre, antituberculeux, antiinfectieux par les antibiotiques et le cortancyl, n'apportent aucune modification de la température ni de l'état général, le poids reste stationnaire et l'hépatosplénomégalie inchangée.

Cette jeune fille est évacuée alors dans le service, le diagnostic de Kala-Azar est évoqué.

L'électrophorèse du 1er avril (figure n° 4) dévoilant une hypergammaglobulinémie à 50,72 % et la formol-leucogélification positive en 11 secondes, étayent le diagnostic bien que la recherche de Leishmanies soit et reste, par la suite, négative.

Le 7 avril est instituée la première cure de Glucantime: 1,50 gramme pendant 2 jours, puis 3 grammes pendant 10 jours.

" 1ère cure de 33 grammes.

L'amélioration de l'état général est rapide et spectaculaire, prise de poids de dix kilogrammes en dix jours ; apyrexie qui se stabilise à 36° 8 - 37° 2; la splénomégalie diminue et les menstruations reparaissent.

Par ailleurs l'anémie régresse: 3.060.000 globules rouges et 2.500 globules blancs;

les gamma globulines sont à 47,85 %.

Le 12 mai est instituée la cure de consolidation au Glucantime: 3 grammes pendant 10 jours;

2ème cure de 30 grammes.

L'évolution des électrophorèses, parallèle à l'amélioration de l'état général et à la régression de l'hépatosplénomégalie, confirme le diagnostic et la guérison de la malade.

10/6/57: gamma globulines à 41,26 % (Figure n°5)

19/7/57: gamma globulines à 29,85 % (Figure n°6).

OBSERVATION III.

D... Sambar, 20 ans, sénégalais, militaire, onzième mois de service entièrement effectué en Algérie, est hospitalisé le 25 avril 1957, évacué de Sétif pour une température oscillante - 37°,5 / 39° - et des troubles digestifs, anorexie, nausées, ces signes évoluant depuis un mois.

L'état général est médiocre, le malade pèse 49 kilogrammes (poids habituel 60 kilogrammes). La température est irrégulière avec clocher quotidien vespéral à 39° ou 40°.

On note une hépatomégalie: le foie déborde le rebord costal d'un travers de doigt; et une splénomégalie: la rate, dure, dépasse de trois travers de doigt le rebord costal.

Pas d'adénopathie dans les différents territoires ganglionnaires; l'auscultation pulmonaire et cardiaque est normale.

Antécédents paludéens.

Les examens complémentaires pratiqués sont négatifs:

- pas d'hématozoaires,
- hémocultures répétées négatives,
- sérodiagnostics de Vidal et de Wright négatifs à plusieurs reprises,
- cuti-réaction et intradermo-réaction à la tuberculine négatives.

Le myélogramme est normal ;

la numération globulaire et la formule leucocytaire révèlent une discrète anémie à 3.800.000 globules rouges, une leucopénie modérée à 4.400 globules blancs et, par ailleurs, 67 % polynucléaires, 17 % lymphocytes, 4 % monocytes.

La vitesse de sédimentation des hématies est accélérée: 85 / 115.

Mac Lagan 35° Vernes, Hanger +++.

La formol-leucogélification est positive.

La courbe thermique, fièvre "folle", rémittente, évoluera ainsi pendant six semaines, sans aggravation ni amélioration aucune de l'état général et malgré les différents et nombreux traitements mis en oeuvre: antipaludéen (en raison des antécédents du malade); antituberculeux (le diagnostic de tuberculose splénique ayant été évoqué); et même antiamibien spécifique par l'émétine contre une hypothétique amibiase. On note, pendant la cure émétine-strychnine, une légère chute de la température qui se maintient au-dessous de 38° jusqu'à la fin de la cure pour reprendre immédiatement après.

En mai, une nouvelle série d'examens est toujours négative. De plus, le liquide céphalorachidien est normal; pas de parasites dans les selles.

En juin, la numération et formule leucocytaire révèle une leucopénie franche à 2.400, une neutropénie notable à 20 % , 62 % lymphocytes, 6 % monocytes; ces nouvelles données jointes au tableau clinique remarquable que présente ce malade, évoquent la Leishmaniose viscérale.

L'électrophorégramme, des protéines sériques, alors effectué, confirme le diagnostic: hypergammaglobulinémie à 71,3 %.

Un myélogramme pratiqué un mois plus tard montrera la "présence de parasites endoglobulaires ayant l'apparence de Leishmania".

Le traitement spécifique au Glucantime est alors immédiatement institué. Dès le cinquième jour de la cure, la fièvre tombe et l'apyrexie est définitive, l'état général s'améliore parallèlement et le malade reprend huit kilogrammes en un mois. La splénomégalie régresse également.

Le 13 juin est instituée la première cure de Glucantime: 1,50 gramme pendant 2 jours, puis 5 grammes pendant 13 jours:

1ère cure de 68 grammes.

Le 8 juillet est instituée la cure de consolidation au Glucantime: 5 grammes pendant 15 jours;

2ème cure de 75 grammes.

Ces doses relativement fortes de Glucantime - 1,5 gramme par kilogramme de poids - ont été très bien supportées par le malade.

L'évolution favorable est certifiée par la chute des gamma globulines égales le 20 juillet à 34,6 % (figure n° 7).

Le malade, revu le 22 août, après une convalescence, présente un excellent état général et il n'existe pas de splénomégalie palpable; il subsiste cependant un certain "hypersplénisme" biologique avec la numération suivante : 3.000.000 de globules rouges, 3.400 globules blancs. L'hypergammaglobulinémie diminue régulièrement.

Sur cette persistance des signes hématologiques et protéiques, une 3e cure de Glucantime est décidée, instituée le 4 septembre, identique à la deuxième cure: 5 grammes pendant 15 jours.

L'examen clinique est toujours satisfaisant, le malade pèse 63 kilogrammes (49,700 à son entrée), le bilan humoral est, lui aussi, sensiblement normal:

vitesse de sédimentation des hématies 5/11;

hémogramme 5.000.000 globules rouges,

4.400 globules blancs - 43 % polynucléaires, 35 % lymphocytes, 10 % monocytes.

gammaglobulines à 24,2 (Figure n° 8).

OBSERVATION IV.

H... Niankoye, guinéen, 27 ans, militaire ayant effectué vingt-deux mois de service en Algérie, est hospitalisé le 7 janvier 1958 pour fièvre et splénomégalie.

Atteinte importante de l'état général, asthénie, céphalées, myalgies et arthalgies, température oscillante. Les accès fébriles remontent à trois mois environ, une splénomégalie est déjà signalée à cette date là et le malade est soumis à un traitement antipaludéen.

L'auscultation pulmonaire est normale; on note un assourdissement des bruits du coeur; la tension artérielle est à 8,5 / 5.

A signaler des troubles digestifs: anoréxie, constipation, nausées; et à la palpation de l'abdomen une rate dure, sensible et peu mobile débordant le rebord costal de 5 travers de doigt; un foie débordant le rebord costal de 2 travers de doigt.

Antécédents morbides: blennorragie en 1953.

La numération globulaire et la formule sanguine ne montrent aucune anomalie: globules rouges = 5.000.000, globules blancs = 8.000, polynucléaires = 64 %, lymphocytes = monocytes = 26 %.

La cuti-réaction à la tuberculine est négative.

La vitesse de sédimentation des hématies est à 70 / 111.

L'examen des urines révèle une néphrite albuminurique sans anomalie cytologique ni bactériologique. L'urographie

intraveineuse montre que le rein gauche souffre de la compression due à la masse de l'hypocondre gauche, opaque aux rayons X, reposant sur le colon, mobile et à bord inférieur régulier convexe: la rate.

La pyrécie persiste malgré un traitement antipaludéen d'abord, puis anti-infectieux - chloramphénicol, cortancyl. L'état général s'aggrave, les troubles digestifs persistent, le malade maigrit, mais l'examen clinique ne révèle aucun signe nouveau. La rate est toujours volumineuse et dure.

Les urines abondantes et foncées restent albuminuriques, 1,20 gramme par litre, pas d'anomalie cytot bactériologique. L'albuminurie atteindra 7 grammes par litre, puis 4,5 grammes trois jours après.

Les périodes d'apyrécie n'excèdent pas quatre jours et, malgré une antibiothérapie intensive - pénicilline, streptomycine, terramycine, - le malade reste fébrile.

En février: état général médiocre inchangé, la température présente de grandes oscillations, l'asthénie est très marquée, le malade se plaint de douleurs épigastriques et spléniques. Le 8 février arrêt des antibiotiques qui sont inefficaces.

Hyperthermie, fièvre irrégulière que n'influence aucun traitement, splénomégalie, hépatomégalie, forment un tableau clinique évoquant la Leishmaniose viscérale, en faveur de laquelle plaident encore les examens complémentaires répétés et négatifs: hémocultures, sérodiagnostics, recherches d'hématozoaires.

Une nouvelle formule - numération globulaire montrant une anémie modérée et une très importante leucopénie avec neutropénie, ainsi qu'une formol-leucogélification positive appuient le diagnostic de Kala-Azar bien que l'on ne retrouve pas de parasite au médullogramme.

Un traitement d'épreuve spécifique est institué le 21 février 1958. 1ère cure de Glucantime: la dose de 5,25 grammes est atteinte progressivement et maintenue 13 jours. Soit pour la cure 83,25 grammes.

L'apyréxie spectaculaire apparue dès le lendemain de la première injection et qui se maintiendra pendant les 18 jours de la cure, s'accompagne d'une amélioration de l'état général et d'une légère mais notable régression de la splénomégalie.

Le diagnostic positif de Kala-Azar est posé de façon certaine grâce au traitement d'épreuve au Glucantime.

L'électrophorèse des protéines sériques du 23 février est appoint supplémentaire au diagnostic, hypergammaglobulinémie à 46,5 % (Figure n° 9).

Dans ce cas, l'électrophorèse confirme un diagnostic établi par le test thérapeutique et permet surtout de constater l'évolution de la parasitose. En effet, l'électrophorégramme du 14 avril marque une sensible augmentation des gammaglobulines à 51,9 % (Figure n° 10). Parallèlement reprise des signes généraux.

2e cure de Glucantime instituée le 21 mars: 5,25 grammes pendant 6 jours soit 34,5 grammes pour cette cure qui doit être brusquement interrompue par l'apparition de phénomènes d'intolérance.

En effet dès le début de cette deuxième cure on ne constate aucune défervescence ni amélioration; par contre, apparaissent de violentes douleurs à majoration splénohépatique, des vomissements et des signes urinaires avec augmentation de l'albuminurie déjà signalée, et une oligurie tendant à l'anurie. Par ailleurs, la splénomégalie est redevenue aussi importante qu'auparavant.

Le traitement au Glucantime est arrêté le 27 mars.

Le 29 mars l'état du malade est très alarmant, somnolence avec phases d'agitation, vomissements, anurie, anémie à 1.800.000 globules rouges, et leucopénie extrême à 1.800. On pense à une intoxication stibiée. Le malade est traité comme un anurique: perfusions glucosées et transfusions isogroupe.

Le 2 avril, l'épisode anurique s'améliore, l'azotémie baisse de 1,90 gramme à 1,40 gramme pour 1.000, et les concentrations uréiques dans les urines sont relativement satisfaisantes. L'anémie régresse grâce aux transfusions. Apparition d'un syndrome ictéro-ascitique qui ne persiste guère; on assiste à une progressive amélioration, ictère et ascite disparaissent, une apyréxie durable s'installe, le malade n'est plus anoréxique et grossit, enfin la splénomégalie régresse et déborde d'un travers de doigt le rebord costal.

L'électrophorèse confirme la guérison du malade, gammaglobulinémie à 19,5 % le 3 mai 1958.

OBSERVATION V.

A... Lucien, métropolitain, 31 ans, sept ans et six mois de service militaire en Algérie, est hospitalisé le 19 juin 1959 pour "épisodes fébriles récidivants".

Toeniase en 1958, aucun autre antécédent morbide, l'absence d'hépatosplénomégalie est notée à cette époque.

Dès mars 1959, apparition d'accès fébriles "en flèche"; quotidiens et même biquotidiens accompagnés de frissons, céphalées, sueurs profuses.

Lors d'une permission le malade doit être hospitalisé à Toulouse pour reprise des accès fébriles, la présence d'une splénomégalie associée justifie le traitement antipaludéen institué.

En juin, retour en Algérie, le 14 s'installe une fièvre en clocher puis en plateau; la splénomégalie persiste, devient douloureuse et les traitements antipaludéens et anti-infectieux n'amènent aucune amélioration.

Le malade est amaigri, pâle, fébrile.

Le foie déborde le rebord costal de deux travers de doigt, la rate volumineuse, sensible à la pression, affleure la ligne médiane et dépasse de deux travers de doigt la ligne horizontale passant par l'ombilic.

Pas d'adénopathie remarquable.

L'auscultation pulmonaire et cardiaque est normale.

Hémocultures, sérodiagnostics, corpocultures, recherches d'hématozoaires demeurent négatifs.

La cuti réaction à la tuberculine est négative.

Le BW est négatif.

La numération globulaire et la formule leucocytaire révèlent une anémie à 2.900.000 globules rouges, une leucopénie à 1.200 globules blancs et une neutropénie à 44 %.

Les tests hépatiques sont perturbés: Mac Lagan = 140 u.M, Hanger +++++, Gros = 1,70. Taux de prothrombine à 47 %.

La Leishmaniose viscérale est évoquée devant l'histoire clinique de la maladie, jointe à une splénomégalie et à une anémie avec leucopénie sans formes anormales.

L'électrophorèse des protéines sériques montre une élévation des gamma globulines à 39,5 % (Figure n° 11) et ainsi confirme le diagnostic.

Enfin le diagnostic est certifié par le myélogramme du 27 juin: "hyperplasie réticulaire, plasmocytose importante, présence dans certaines cellules d'éléments figurés présentant nettement la morphologie de Leishmanies".

La formol-leucogélification est négative, la vitesse de sédimentation des hématies à 25/50.

Le 26 est instituée la première cure de Glucantime: doses croissantes de 1,5 gramme à 6 grammes, soit 62 grammes pour cette cure de 15 jours.

L'amélioration clinique est rapide, l'apyrexie totale dès le 4e jour de Glucantime, le malade grossit de 8 kilogrammes durant son hospitalisation.

Le 4 juillet, soit après dix jours de traitement, la régression de la splénomégalie est d'environ deux travers de doigt suivant tous les diamètres.

Le Glucantime est très bien toléré.

L'amélioration biologique est, elle aussi très remarquable :

- globules rouges : 3.000.000 le 27/6.
3.300.000 le 1/7.
4.800.000 le 8/7.
- globules blancs : 1.800
3.200
5.600
- polynucléaires neutrophiles : 61, 64, 64 %.
- l'hypergammaglobulinémie diminue: 33,5 %, 25,7 % (Figure n°12).
19,21 % (Figure n° 13).

Le 1er juillet, cure intercalaire de Lomidine: 60 milligrammes par voie intramusculaire tous les deux jours; 10 injections au total.

Le 1er août, cure de consolidation au Glucantime: 1,5 à 6 grammes par jour, cure de 16 jours, 71,25 grammes au total.

Il s'agit donc d'un cas de Kala-Azar, confirmé parasitologiquement, dont l'évolution favorable sous traitement fut remarquablement rapide.

C O N C L U S I O N S

L'étude de cinq observations récentes de Kala-Azar confirme, à nouveau, l'intérêt de l'électrophorèse et du traitement par le Glucantime de cette parasitose.

L'électrophorèse a un intérêt majeur pour le diagnostic du Kala-Azar, intérêt particulièrement grand dans les cas où le parasite ne peut être mis en évidence.

Elle constitue un test de surveillance thérapeutique et un véritable critère biologique de guérison, au cours du traitement par le Glucantime.

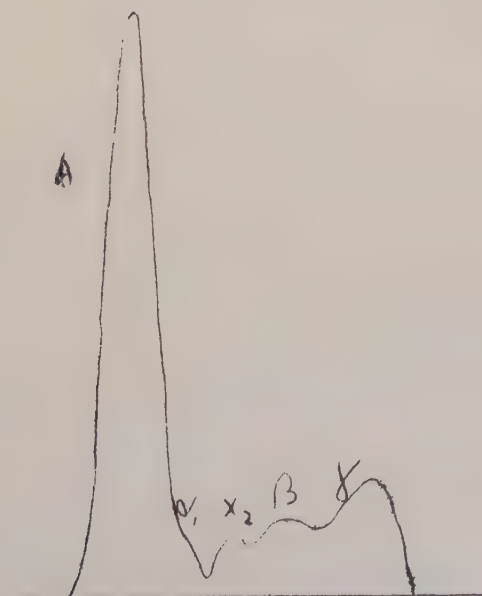
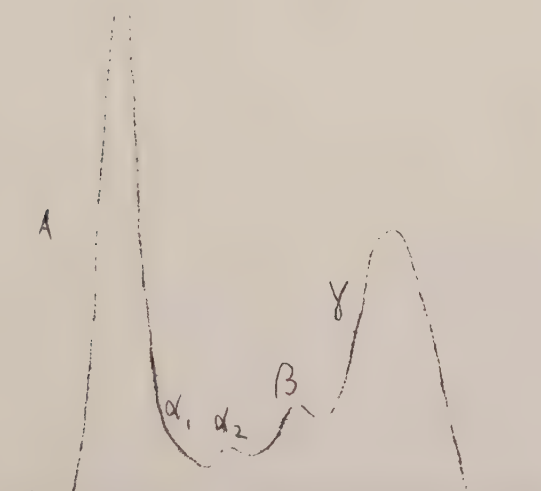
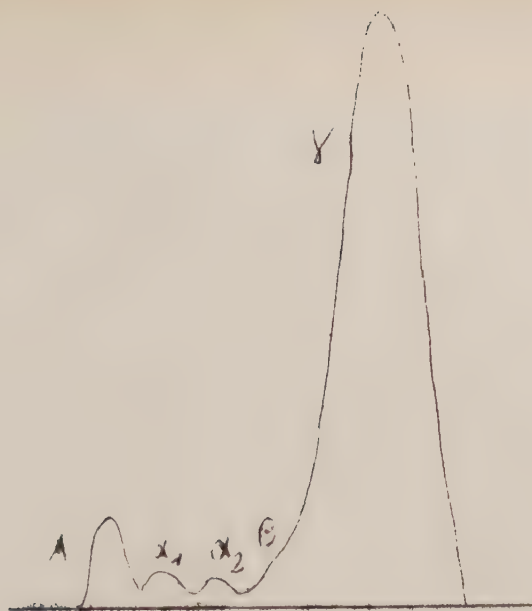
Le Glucantime reste le traitement spécifique du Kala-Azar et constitue un appoint diagnostique supplémentaire, complément de l'électrophorèse.

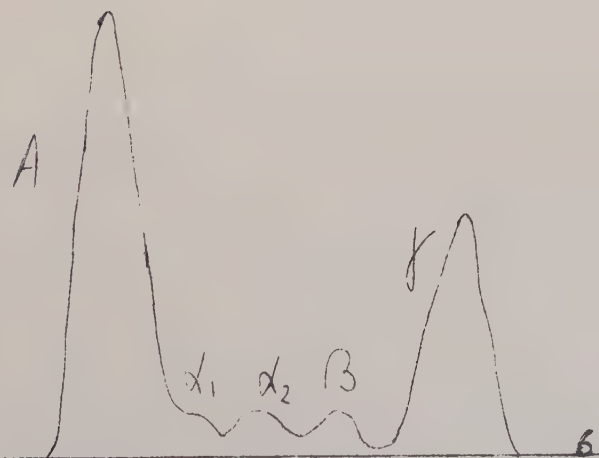
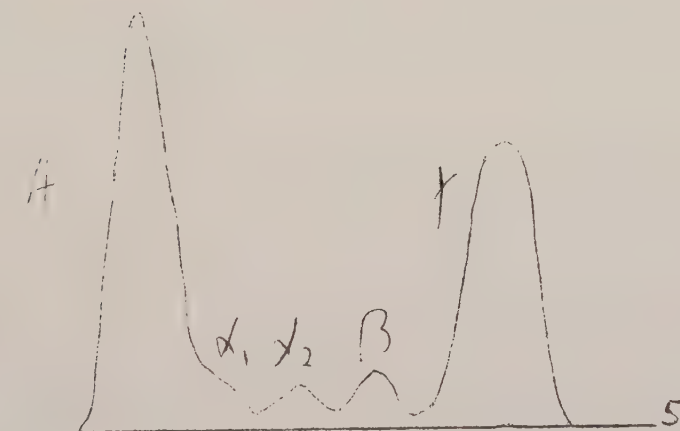
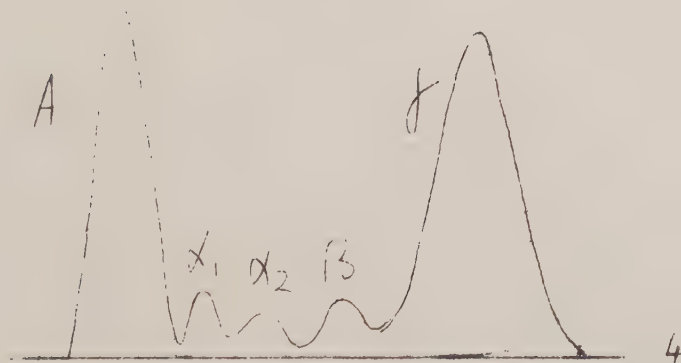
Réalisant un véritable traitement d'épreuve, c'est un test diagnostique dans les cas où n'existe aucun élément de certitude biologique.

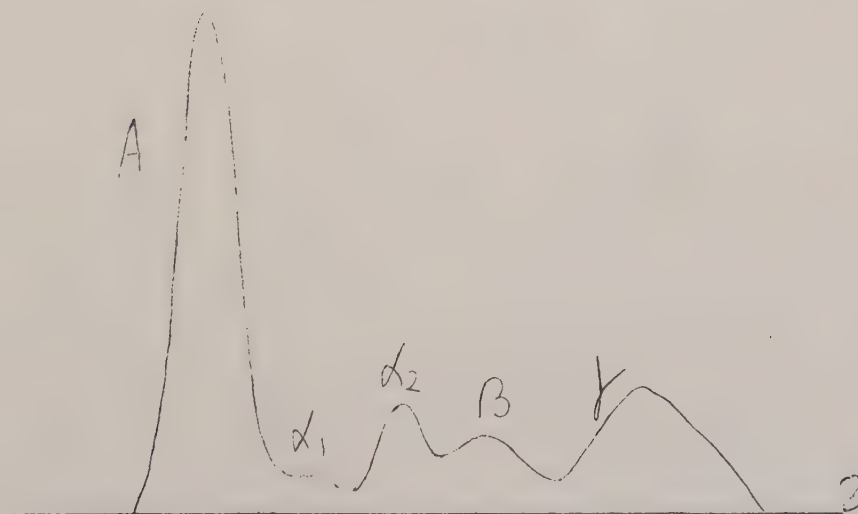
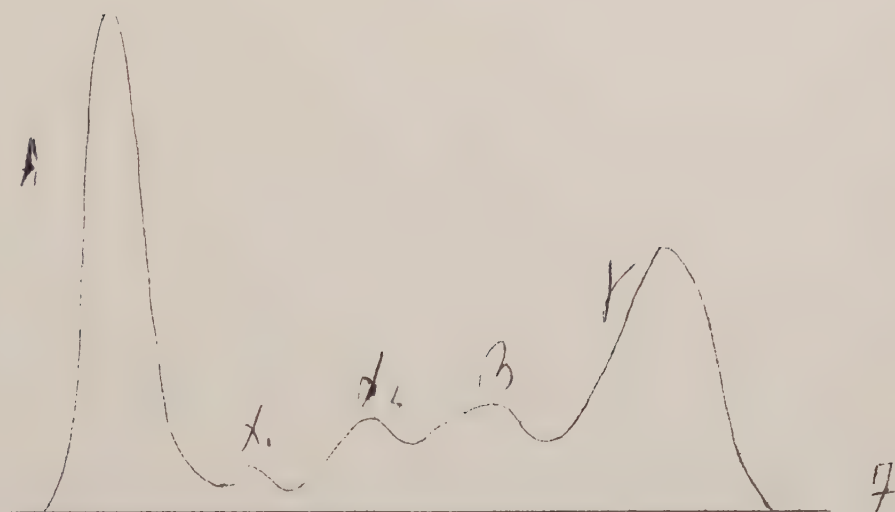
Vu :
LE DOYEN
L. BINET.

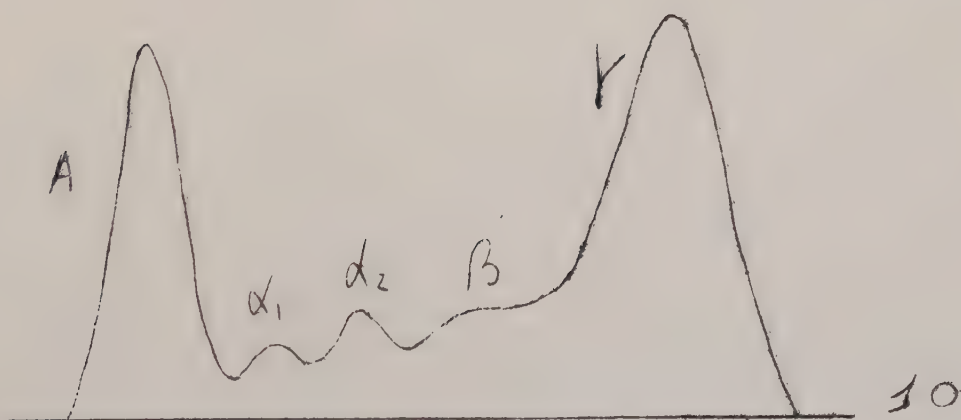
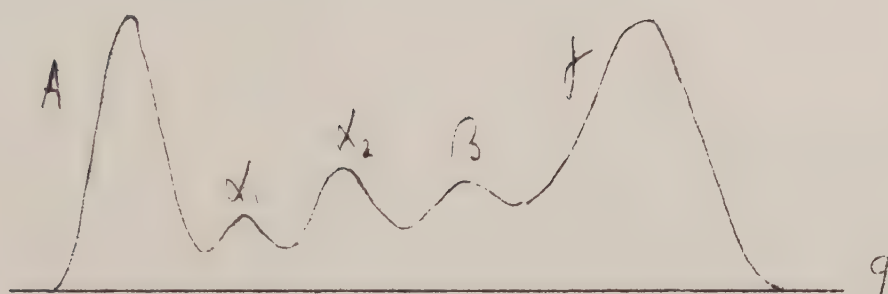
Vu:
Le Président de Thèse
G. LAVIER.

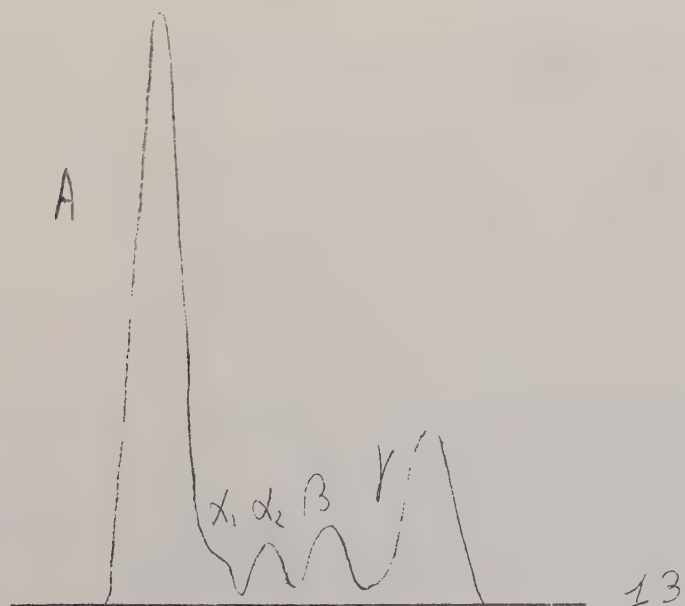
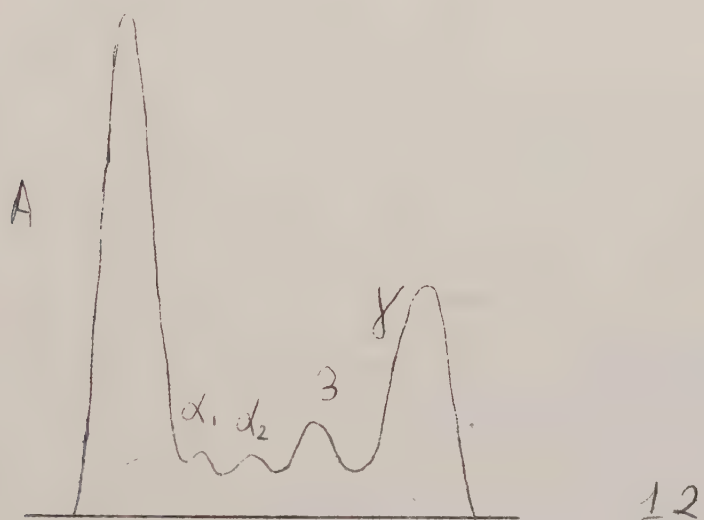
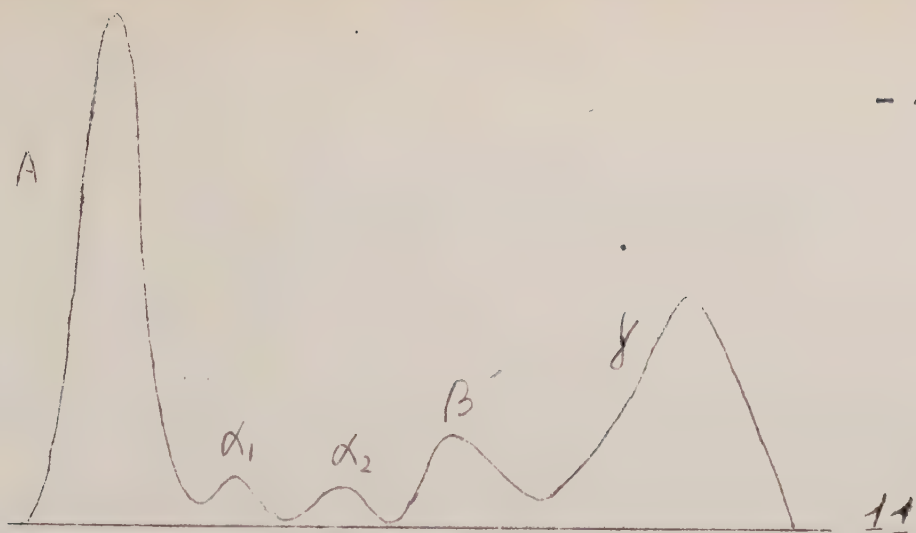
Vu :
& permis d'imprimer
LE RECTEUR
de l'Académie de Paris,
J. SARRAILH.











B I B L I O G R A P H I E .

- ANSARI N., MODIFI C. & CHODJA-ZADE. Action in vitro et in vivo de l'antimoniate de N. méthylglucamine sur la *Leishmania tropica*. Bull. Soc. Path. Exot., 43, 9-10: 546-549, 1950.
- ARDAILLOU R. & NAJEAN Y. Traitement des Leishmanioses. Vie Méd. 1119, 1955.
- ARDRY R. L'exploration clinique des protéines sériques. Ann. de Bio. Méd., 1952.
- ATHIAS, TIMSIT & ZERMATTI. Un nouveau cas de Kala-Azar traité par le 2168 R.P. Algérie Méd., 4; 346-349, 1947.
- AUTWEILLER H.J. L'électrophorèse quantitative en médecine. Springer édit., Berlin 1952.
- BASSIPAHI M. Variation de l'électrophorèse dans les différentes maladies. Bull. Soc. Turque de Méd. Istanbul, 21: 568-576, 1955.
- BENHAMOU Ed. A propos du protéinogramme. Ann. Méd., 3, 1947.
- BENHAMOU Ed. Les protéines sériques dans les maladies infectieuses. Ann. Méd., 3: 225-244, 1947-1948.
- BENHAMOU Ed., PUGLIESE J. La microélectrophorèse sur papier avec le bleu de toluidine. Presse Méd., avril 1954.
- BENHAMOU Ed. & Coll. La valeur sémiologique de la globuline. Presse Méd., 1954.
- BENHAMOU & DESTAING. Nouveaux aspects du diagnostic et du traitement du Kala-Azar. L'année Méd. Pratique, 207, 1948.
- BENHAMOU Ed. & POLONOVSKI J. Electrophorèse sur papier. Applications cliniques. Ann. De Biol. Méd., 1953.
- BENHAMOU Ed. & PUGLIESE J. A propos du protéinogramme. Presse Méd., 2 oct. 1948.
- BENHAMOU Ed., ALBOU A., DESTAING F. & PUGLIESE J. Sur deux cas de Kala-Azar, l'un de l'adulte, l'autre de l'enfant, suivis et guéris sous le contrôle de l'électrophorèse. Bull. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris, 25 : 1091-1098, 1949.
- BERGERET J. La Leishmaniose viscérale méditerranéenne. Traitement actuel. L'antimoniate de N. méthyl-glucamine. Thèse Lyon 1948.
- BERNHEIM M. & A. CHARRAT. Le Kala-Azar ardéchois. Résultat favorable du traitement par le Glucantime. Réun. Lyon. Péd., in Péd., 7,2 : 236-238, 1952.
- BERNHEIM H., BIANCO E., MOURIQUAND Cl., LOAEC Y., JARLOT B. Forme hémorragique à évolution foudroyante du Kala-Azar infantile. Pédiâtrie, 12,7 : 729-735, 1957.

- BIANCO E. Le Kala-Azar ardéchois. Réun. Lyon. Péd., in Péd. 12, 7: 815-816, 1957.
- BIYIKOGLU & Coll. Traitement du Kala-Azar par le Glucantime. Jl. Amer. Méd. Assoc., 145, 14: 1086, 1951.
- BOIX J., BARRIOS & V. SANCHO PASQUAU. Traitement de la Leishmaniose viscérale par l'antimoniate de N. Méthyl-glucamine. Presse Méd., 71: 1475-1477, nov. 1951.
- BORSONI G. Traitement de la Leishmaniose viscérale infantile par une seule cure de Glucantime. Thèse Alger, déc. 1949.
- BOUCHER H., SEIGNEURIN R. & RAYMOND. Leishmaniose viscérale et paludisme latent évoluant simultanément chez le même sujet. Action du N. méthyl-glucamine et du traitement antipalustre. Lyon Méd., 29: 473-475, juil. 1947. Presse Méd., 48, août 1947.
- BOUGOMONT J. Sur deux observations de Kala-Azar, l'une compliquée de septicémie à staphylocoques et traitée par le 2168 R.P. Presse Méd., 52: 590, sept. 1947.
- CARCASSI U. Sur la thérapeutique de la Leishmaniose viscérale, premières observations en Italie sur l'emploi de l'antimoniate de N. méthyl-glucamine. Il Progresso Medica, Naples, 4, 15: 462, 15 août 1948.
- CARLI G. L'analyse électrophorétique du sérum dans la pratique clinique. Concours Méd., 22, VI, 1957.
- CAZAL P. & CHARVOLIN P. Les réactions cellulaires au cours du Kala-Azar. Rev. Hémat., 6, 1: 51-63, 1951.
- CHAPTAL J., BRUNEL D., BIETRI J. & LEVY A. Trois cas de Kala-Azar de l'enfant traités par le 2168 R.P. Presse Méd., 30: 412, 1949.
- CHAPTAL J., CAZAL P., JEAN R. Lésions des organes hématopoïétiques au cours du Kala-Azar infantile. Leur évolution sous l'effet du traitement. Presse Méd., 62, 12: 255, 1954.
- CHAPTAL J., CAZAL P., JEAN R. Etudes sur le Kala-Azar. Arch. Franc. dde Péd., 11: 281-290, 1954.
- CHAPTAL J., HERANT H., JEAN R., CAMPO Cl., AIRAM D. & SIMONNET. Anémie hémolytique survenant au décours du traitement d'un Kala-Azar par l'antimoniate de N. méthyl-glucamine. Presse Méd., 63, 75: 1545, 1955.
- CHAPTAL J., BRUNEL D., JEAN R., CARLI C. & TEMPLE J.P. Accidents mortels d'intolérance et de surinfection staphylococcique au cours du traitement du Kala-Azar infantile, par l'antimoniate de N. méthyl-glucamine. Discussion pathogénique. Soc. Sc. Méd. et Biol., Montpellier, 14 mars 1952.
- COLLOMB H. & MILETTO G. Kala-Azar. Rev. du Praticien, 6, 8: 789-804, 1956.
- COOPER C. & Coll. Electrophoretic analysis of Kala-Azar human sérum. Proc. Soc. Exp. Biol. Méd., 2: 179, 1946.

- CORDEIRO FERREIRA N. & BRITO AVO H. L'antimoniote de N. méthyl-glucamine dans le traitement du Kala-Azar. Boletim clinica dos Hospitais civis de Lisboa, 20, 1-2 : 27-35, 1956.
- CORNEJO A. Leishmaniose, formes clinique et traitement. Arch. Arg. Dermat., 7,2 : 194-197, 1957.
- CREYSSSEL R. L'électrophorèse en clinique quotidienne. Cahiers Méd. d'Auvergne, 4: 124, avril 1954.
- CROIZAT P., REVOL L. & MOREL P. Un cas de Kala-Azar guéri rapidement par le 2168 R.P. et la Diamidine. Difficultés du diagnostic avec les réticuloses histio-monocytaires. Presse Méd., 48: 458, 1947. Lyon Méd., 2 : 23, 1948. Sang 18,9 : 529-534, 1947.
- DE ALENCAR J.E. & ARAGAO T.C. Traitement de la Leishmaniose viscérale à Sobral. Publicacoes Méd., 193: 179-193, 1956.
- DIANA R., CORCOS A. & SEBAG A. Deux cas de Kala-Azar chez un adulte et chez un enfant guéris par le 2168 R.P. Bull.Méd.Soc.Méd.Hôp. Paris, 64, 20-21: 644-648, 1948.
- DIDIER R. A propos du traitement du Kala-Azar infantile. Le Médecin Libre , 2 , nov. 1947.
- DIDIER R. Considérations diagnostiques et traitement sur 4 cas de Kala-Azar infantile. Tunisie Méd., 1947.
- DIDIER R. Deux cas de guérison de Kala-Azar infantile par le 2168 R.P. Arch. Franc. de Pédiatrie, 1: 82-86, 1947.
- DIDIER R. & DIACONO G. Application démonstrative de la méthode de la cure unique dans le traitement du Kala-Azar infantile par le 2168 R.P. Soc. Péd. Alger, in Pédiatrie 5, 7 : 919-923, 1950.
- DURAND P., BENMUSSA & CARUANA. A propos du traitement du Kala-Azar par le Glucantime. Congr. Hygiène et Méd. Méditer., Alger, 3-5, avril 1950.
- DURAND P. BENMUSSA & CARUANA. Traitement du Kala-Azar par un nouveau composé stibié, le 2168 R.P. Soc. Méd. Hôp. juil. 1946, Presse Méd. 35 : 503, 1946.
- EGHBAL M., MOFIDI C. & AGIR A. Kala-Azar aux environs de Téhéran. Sem. des Hôp. La Méd. dans le monde, 4:205, 1955.
- ENSELME J., DREYFUS J.Cl. Séméiologie électrophorétique des protéines du plasma sanguin et de l'hémoglobine. Camugli édit. Lyon, 1955.
- D'ESHOUGUES J.R. Kala-Azar sans parasites décelables. Guérison rapide par le traitement d'épreuve. Bull.Méd.Soc. Méd.Hôp. Paris, 9-10: 416-421, 1949.
- D'ESHOUGUES J.R. & MESSERSCHMITT J. Kala-Azar de l'adulte guéri par une seule cure de 2168 R.P. Algérie Méd., 3 : 152, mars 1948.
- FAIOLO A. & CAPORALETTI I. Le traitement de la Leishmaniose viscérale par l'antimoniote de N. méthyl-glucamine. Arch. Ital. Sci.Méd.Trop. et Paras., 34,2 : 645-653, 1953. Trop. Dis. Bull. 51, 6: 554, 1954.

- FEIRREIRA C., DE AZEVEDO P., NUNES S. & SABIDO F. Diagnostic et traitement du Kala-Azar infantile. Rev. Port. Péd. & Puéricult., 14,4: 295-302, 1951.
- FORTEZA & Coll. L'électrophorèse sur papier des protides et glucoprotéines sériques au cours du Kala-Azar infantile. Revista Espanola de Pédiaatria, Madrid 13: 17 : 559-574, 1957.
- CARIN C., COUDERT & GUINET. Cas de Kala-Azar méditerranéen chez l'adulte. Stibio-résistance. Lyon Méd., 168, 1942.
- GELIN G. & MIRALLES R. Formes atypiques de Kala-Azar infantile. Lyon Méd., 26 : 533-543, 1954. Cahiers Méd. D'Auvergne, 2, 1955.
- GERBASI M. Sur le Kala-Azar méditerranéen. 6e Congrès Int. Péd. Res. Com. 1 vol. : 169-170.
- GERMAIN A. & MARTY F. Kala-Azar traité par le 2168 R.P. Résultats cliniques et biologiques. Bull. Soc. Path. Exot., 43, 3-4: 240-242, 1950. Presse Méd. 58, 27 : 490, 1950.
- GIRAUD P., BERNARD R., GUERRINI-PELISSIER. Nouveaux progrès en matière de traitement de la Leishmaniose viscérale. Presse Méd., 43: 519, 1948.
- GIRAUD P., BERNARD R. & BERGIER P. Chronique du Kala-Azar à Marseille. Bull. M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 3-4: 6162, 1947.
- GIRAUD P. Leishmaniose viscérale. Traité de Méd. t. II, Masson édit. Paris 1948.
- GIRAUD P. A propos de la communication de M. J.R. D'Eshougues : Kala-Azar sans parasites décelables, guérison rapide par le traitement d'épreuve. Bull. M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 6-13, 65, 15-16: 666-667, mai 1949.
- GIRAUD P. & BERNARD R. Traitement actuel du Kala-Azar. Presse Méd., 53, : 725-726, 1946.
- GIRAUD P., CIAUDO & BERNARD R. Le sérum sanguin dans la Leishmaniose interne. Presse Méd., 44, 1936.
- GIRAUD P., BERNARD R. & ORSINI A. Le traitement du Kala-Azar. Technique et résultats obtenus à la clinique infantile de Marseille. Sem. Hôp. Ann. de Pédiatrie, 42-43/6 : 2431/341 - 2434/344, 1956.
- GIRAUD P. Importance des lésions hépatiques au cours de la Leishmaniose viscérale. Rev. Int. Héparologie, 6, 4 : 769-777, 1956.
- GOKTURK S. Glucantime et Kala-Azar. Thèse Istanbul 1951.
- GUERRINI R. Traitement du Kala-Azar par un nouveau composé stibié, 2168 R.P. Thèse Marseille 1948.
- IZAR G. Diagnostic et traitement de la Leishmaniose viscérale de l'adulte. Minerva Medica, 1, 10: 285, 1955.
- JANBON M., BERTRAND L. & IZARN P. Accident mortel d'intolérance à l'antimoniote de N. méthyl-glucamine, apoplexie séro-hémorragique du cerveau. Paris Méd., 39, 7 : 69-71, 1949.
- JOSEPH L. Nouvelle contribution à l'étude de la Leishmaniose viscérale infantile par le 2168 R.P., Thèse Alger 1947.

- KAUFMANN H. Classification des états inflammatoires d'après les données de l'électrophorèse. Presse Méd. 1954.
- KOYMEN N. Le Glucantime dans le traitement du Kala-Azar. Act. Méd. Izmir 1950, 3/7-8, 97. In Excerpta Med. 1951, 4, 12 : 1478.
- LALLEMAND M. Le traitement actuel du Kala-Azar. Marseille Méd. 86, 8: 350-354, 1949.
- LEBON J., FABREGOULE & AMOROS F. 3 observations de Kala-Azar guéri par le Glucantime. Cahiers Méd. de l'Union Franc. 25 : 761-766, 1948.
- LE BOURDELLES B. Paludisme et Kala-Azar. Valeur diagnostique de l'électroprotéinogramme. Bull. M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 65, 23-24: 888-890, 1949.
- LOUBATIERE, CAZAL & ENJALBERT. Leishmaniose viscérale diagnostiquée par ponction splénique. Action remarquable du 2168 R.P. Soc. Sc. Méd. et Biol. Montpellier, 7-3, 1947. Presse Méd. 60: 688, 1947.
- LOURDES LEVY DE M. Quelques cas de Kala-Azar traités par le Glucantime. Extr. Clin. Hygiène e Hidro. déc; 1950.
- MANDE R., HERRAULT A., HERBERT-JONAS J. & POLET C. Un cas de Kala-Azar découvert en même temps qu'une primo-infection chez une enfant de 22 mois. Guérison par le Glucantime. Arch. Fr. de Pédiatrie, 901, 1955.
- MANDEL P. Intérêt pratique du fractionnement des protéines plasmatiques. Strasbourg Méd., Juin 1954.
- MARTINON. Faits cliniques: traitement d'épreuve au 2168 R.P. Bull. Méd. Alpes Maritimes, 12: 33, 1949.
- MATOS J. & VELASCO J.A. Deux cas de Kala-Azar traités par le Glucantime. Acta Pediatrica Española, 155, 1956.
- MAURIC G., MERAS A., EL-KHAZEN Ph. & TALEB N. Un cas de Leishmaniose viscérale traité par le Glucantime. Rev. Med. Libanaise, 1, janvier 1949.
- MICHON P., VERRAIN P., MOUGEOT & HARMAND J. Un cas "autochtone" de Kala-Azar. Rev. Méd. de Nancy, 78: 466-468, 1953.
- MOURIQUAND G., DECHAVANNE D. et FAYARD C. Un cas de Kala-Azar traité avec succès par le Glucantime. Réunion. Lyonnaise de Péd. 25/1/58; Rev. M. de Pédiatrie, Mars-avril 1948.
- NAUSSAC H., PELLERAT J., & GONNET L. Le Traitement du Kala-Azar par un nouvel antimoine. J. Méd. Lyon 652 : 181-184, 1947.
- NAUSSAC H., PELLERAT J., & GONNET L. Un cas de Kala-Azar traité par un nouvel antimoine. Lyon Méd., 177, 19 : 334-339, 1947.
- NAUSSAC H., PELLERAT J., et GONNET L. Leishmanioses traitées exclusivement par le 2168 R.P. Lyon Méd., 20: 334, 1947.
- OLMER J. Une splénomégalie fébrile guérie par l'antimoine. Presse Méd. 60, 29: 623, 1952.
- PONTE R. Kala-Azar infantile. Extr. Rev. Port. Ped. et Pueric. 1, 1951.

- PORTIER A., BOULARD C., MASSONAT J. Accident polynévritique après une cure de 2168 R.P. pour Kala-Azar de l'adulte. Soc. Méd. Hôp. d'Alger 1/51. Algérie Méd. 2 : 674-677, 1951.
- SARROUY C. Traitement moderne du Kala-Azar infantile. Sem. Hôp. Paris, 24, 57 : 1862-1864, 1948.
- SARROUY C., CABANNES R. & ROCHE. Trois nouveaux cas de Kala-Azar du nourrisson et de l'enfant traités par le 2168 R.P. Algérie Méd. 2; 155-163, 1947. Presse Méd., 19: 221, 1947.
- SARROUY C., COMBE P. & ARNAUD-BATTANDIER R. A propos du traitement du Kala-Azar infantile. Paris Méd., 36, 52: 589-593, 1946.
- SARROUY C., COMBE P. & CLAUDE. A propos d'un nouveau corps antimonie dans le traitement du Kala-Azar infantile. Algérie Méd., mai-juin 1946.
- SARROUY C., COMBE & CABANNES R. Traitement du Kala-Azar infantile par un nouveau corps antimonie, le 2168 R.P. Pédiatrie, 7-8 : 219-226, 1946.
- SARROUY C. & ARNAUD-BATTANDIER R. Deux nouvelles observations de Kala-Azar infantile traité par le 2168 R.P. De la technique d'administration du 2168 R.P. Algérie Méd., 4 : 333-339, 1947.
- SEDAILLIAN P., MONNET P., MOINECOURT R., MARAL & DE L'HERMUZIERE. Paludisme et Kala-Azar associés chez un enfant de 13 ans traités par le 2168 R.P. et la Nivaquine. Réunion. Lyonnaise de Pédiatrie. Rev. M. de Pédiatrie mars-avril 1948.
- SEN GUPTA P.C. Traitement du Kala-Azar par l'antimoniate de N. méthylglucamine. Ind. Méd. Gaz., 85, 7: 291-298, 1950.
- SOHIER R. Un nouveau produit stibié, l'antimoniate de N. méthylglucamine pour le traitement de la Leishmaniose viscérale. J. de Méd. de Lyon, 664 : 639-633, 1947.
- SOHIER R., GIRARD V. & PELLERAT J. Premier cas de Leishmaniose viscérale traité par l'antimoniate de N. méthylglucamine. Action comparée de la Diamidine et de ce nouveau produit. Soc. Méd. Hôp. de Lyon, juin 1946. Presse Méd. 43 : 596, 1946, Lyon Méd. 50, 1956.
- STEPHANOVITCH P. Microélectrophorèse sur papier des protéines sériques. Gaz. Méd. de France 1/5/1955.
-

